FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE N° 1037

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Blanche, Rose SCHVAB

Née le 8 Août 1931, à STRASBOURG (Bas-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN NOUVEL AMIBICIDE : LA 2-DEHYDROEMETINE

Président : Monsieur LAVIER (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Blanche, Rose SCHVAB

Née le 8 Août 1931 à STRASBOURG (Bas Rhin)

-:-

Présentée et soutenue publiquement

le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL AMIBICIDE : LA 2-DEHYDROEMETINE

-:-:-

Président : Monsieur LAVIER (Professeur)

-:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

Iº- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JCANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie medicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		F. de GAUDART d'ALLAINES

		MM.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	(Boucicaut	LENEGRE (J)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
	(Cochin	BROUET (G)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Lariboisière	SEZE (S.de)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS(Mlle pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

	MM.
Médecine légale	DEROBERT (L)pr.s.ch.
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	Le LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	(Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale	NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE — BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A tous les Miens,

Avec toute mon affection.

Meis et Amicis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur G. LAVIER,

Professeur de la Chaire de
Pathologie Exotique à la
Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie Nationale
de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profonde gratitude.

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN

NOUVEL AMIBICIDE : LA 2-DEHYDROEMETINE

-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Le traitement anti-amibien a connu, ces dernières décades de nombreux et très précieux enrichissements, et on devrait s'étonner qu'une thérapeutique bien conduite, et entreprise suffisamment précocement, puisse encore échouer.

Pourtant, les cliniciens ne se sont sans doute pas déclarés pleinement satisfaits de l'outillage thérapeutique dont ils disposaient, de ses résultats et sans doute surtout de sa tolérance, puisqu'ils ont incité les chimistes à poursuivre leurs recherches. C'est ainsi qu'à l'émétine, dont l'efficacité amibicide n'a pu être démontrée, mais qui connaît pourtant et des limites de son action, et surtout des incidents et accidents toxiques qui en entravent la poursuite, une forme synthétique, isomère, du produit : la 2-déhydro-émétine, utilisée depuis peu de temps chez les colitiques amibiens. Sur le conseil de nos Maîtres, nous avons décidé de faire de ce produit une petite étude à la fois chimique, pharmacologique et thérapeutique, afin d'établir un premier bilan de la nouvelle émétine.

Mais auparavant, il nous faut situer ce produit dans l'arsenal pourtant déjà bien fourni de la thérapeutique anti-amibienne.

Dans la colite amibienne, on a utilisé jusqu'ici des produits qui ont les uns une action générale : telles l'émétine, la conessine ; les autres, une action locale, agissant au contact des lésions, et qui sont les dérivés de l'ipéca, les produits iodés, les produits arsenicaux. On utilise également les antibiotiques, qui ne sont pas amibicides, mais qui agissent non sur le parasite lui-même, mais sur la flore microbienne intestinale qui lui est associée, et qui est elle-même pathogène.

Un nouvel antibiotique est actuellement à l'étude dans l'amibiase, car il serait actif sur le parasite : c'est la paramomycine. La conessine, elle, est la nouvelle forme d'un vieux médicament hindou, mais elle a donné lieu à quelques incidents. L'émétine, seul médicament à action générale, est égale à elle-même, dans sa posologie, son mode d'administration, mais elle n'est pas dépourvue de toxicité.

En fait, deux sortes d'amoebicides sont à notre disposition :

- les médicaments qui tels que l'émétine et la conessine, diffusent par voie sanguine, et s'éliminent surtout par les urines. C'est par imbibition tissulaire qu'ils atteignent l'amibe histolytique au sein des parenchyme, paroi colique, foie, poumons, et déterminent une action au niveau des lésions nécrosantes parasitaires. Mais ces produits ne s'éliminent pas par les voies digestives,

et par conséquent ils n'agissent pratiquement pas sur l'amibe tétragène du mucus et du bol fécal.

- Les autres produits anti-amibiens dérivent des oxyquinoléiques iodiques ou bromiques, des arsenicaux organiques, des quinones, et d'autres séries chimiques. Par voie buccale, ils transitent le long du tractus digestif, et sont amibicides pour l'amibe tétragène végétative ou kystique et du mucus et du bol fécal, puisqu'ils entrent en contact direct avec elle. Par cet effet local, ils peuvent en outre détruire les amibes histolytiques présentes dans les ulcérations coliques, dans la mesure évidemment où le parasite occupe une situation assez superficielle. Ces divers amibicides ont été utilisés, à la suite de la cure émétinienne, en traitement de consolidation dans les formes discrètes des colites amibiennnes ; mais dans les formes graves, aux lésions profondes, étendues, et à plus forte raison dans les localisations hépatiques de la parasitose, ils sont dépourvus d'action, encore que trop souvent et à tort, utilisés dans cette contre-indication.

Il faut donc parler d'amibicides diffusibles, qui seront les médicaments spécifiques de l'amibe histolytique, les médicaments de l'amibiase maladie (F. BLANC) , et d'amibicides de contact, qui sont, eux, spécifiques de l'amibe tétragène : ce sont les médicaments de l'amibiase infestation.

Les antibiotiques sont eux, les médicaments de l'association microbienne.

L'émétine est de plus dotée d'une parfaite diffusibilité ; elle est spécifique, nous l'avons dit, de l'amibe histolytique. Elle est anti-hémorragique ; elle calme la fibre lisse en étant discrètement neurolytique, antalgique, anti-infectieuse. Elle est donc irremplaçable dans le traitement de la colite amibienne. Mais, elle est toxique, elle s'élimine très lentement, en 45 jours, et par voie exclusivement rénale ; elle va déterminer, comme accidents toxiques un effet hypotenseur, une dépression de la fonction cardiaque et de la paroi intestinale, avec apparition de colite toxique surajoutée.

La conessine a refait son entrée, vers 1948, après une éclipse, et elle a été cette fois très bien accueillie en thérapeutique anti-amibienne, précisément parce qu'introduite par voie buccale, elle est d'administration facile. Elle est diffusible, mais beaucoup moins efficace que l'émétine dans les colites amibiennes. Sa durée d'élimination reste discutée, mais on sait que des accidents toxiques graves sont possibles avec elle, sous forme de phénomènes neurologiques, psychiques. On a essayé de traiter ou de prévenir ces complications de la conessine sans y parvenir jusqu'ici.

On comprend alors et les efforts des biochimistes, et l'accueil fait par les parasitologues à une nouvelle émétine, à vrai dire obtenue assez fortuitement lors de la synthèse de l'amibicide, et qui, de formule chimique légèrement différente s'est montrée très efficace et surtout, atoxique ou presque. Il s'agit donc de la 2,3 bis-déhydro-émétine, en chlorhydrate isomère II (2-déhydro-émétine).

Le produit s'est révélé à la fois six fois plus actif que le chlorhydrate d'émétine employé jusqu'ici et beaucoup moins toxique. A doses égales, la 2-déhydro-émétine s'élimine plus rapidement que le chlorhydrate d'émétine, ce qui probablement explique sa meilleure tolérance.

A. BROSSI et ses collaborateurs ont cherché, en 1959, à réaliser la synthèse de l'émétine, et ont obtenu un produit racémique un stéréo-isomère de l'amibicide, donc quelque peu différent de lui chimiquement. Ayant eu la curiosité d'en rechercher les effets expérimentaux in vitro et in vivo, ils constatèrent que la nouvelle émétine synthétique était beaucoup plus active et beaucoup moins toxique que son modèle naturel. On comprend alors que BROSSI, que BARASCH et ses collaborateurs, aient multiplié et poursuivi leurs recherches pendant toute l'année 1959.

F. BLANC, dès Février 1960, s'intéressait à cette nouvelle émétine, et commençait à l'expérimenter dans le traitement de l'amibiase. En 1961, les travaux se sont multipliés tant sur le plan biochimique que thérapeutique. SCHWARTZ et RIEDER ont comparé les propriétés pharmacologiques de l'émétine classique et du nouvel isomère chez l'animal, en ce qui concerne surtout la vitesse d'élimination des deux produits. ROSENSTIEL, en 1961, également faisait de la "nouvelle émétine atoxique" une revue d'ensemble ; F. BLANC et ses collaborateurs, ARMENGAUD surtout, ont étudié à leur tour cet amibicide synthétique susceptible de remplacer l'émétine ; bientôt, ils purent disposer de séries de cas traités, de statistiques même, qui confirmèrent l'efficacité et la tolérance du nouveau produit.

-:-

PREMIERE PARTIE

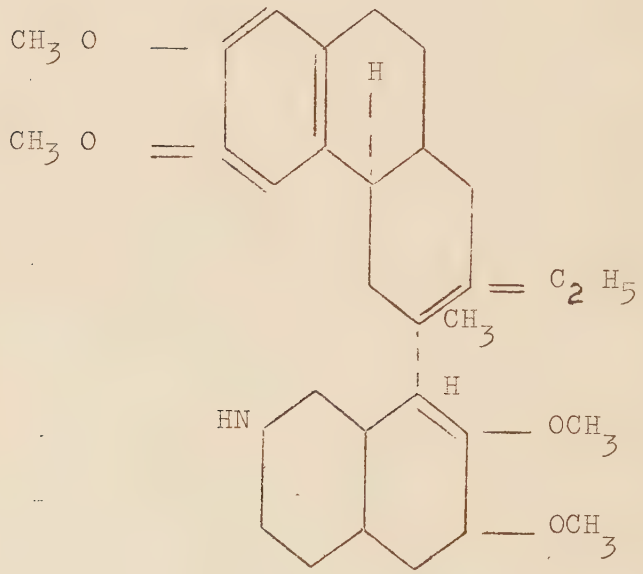
ETUDE PHARMACOLOGIQUE

-:-

" Il est singulier de constater que la recherche d'un amoebicide diffusible, d'actions comparables à celle de l'émétine, mais d'élimination rapide, atoxique, dépourvu d'activités physiologiques gênantes, n'a pratiquement pas préoccupé le chimiothérapeute, alors que la construction d'amoebicides de contact a tenté et tente encore de nombreux chercheurs " (F. BLANC).

Après diverses recherches cependant par des Laboratoires de Chimie Biologique, suisses, britanniques, et à propos de la synthèse de l'ipéca, OSMOND et GRASSI avec chacun leurs collaborateurs, réussirent la synthèse totale de l'émétine. Divers composés nouveaux, tous dotés des propriétés de l'émétine, furent ainsi fabriqués, appartenant aux séries de la 2-déhydro-émétine racémique, mais plus faciles à obtenir. On retint surtout la 2,3 bis déhydroémétine hydrochlorise isomère 11 du racémique initial, et qui correspond à la formule suivante :

Le produit se présente comme une substance cristalline blanche inodore, de saveur amère, et dont la solubilité est de 10 pour cent à 20°C.



In vitro, la 2-déhydro-émétine inhibe complètement la croissance d'Entamoeba dysenterica dans les milieux de culture, jusqu'à des dilutions de 10 milligrammes par litre : ainsi, l'activité,de l'isomère est égale, in vitro, à celle du racémique.

Mais c'est surtout dans les expériences de tolérance et de toxicité que la nouvelle émétine devait affirmer son intérêt et sa supériorité sur la forme classique du produit.

Sur le Rat infesté par Entamoeba histolytica, la nouvelle émétine a paru des plus efficaces. En effet, à la dose de 1,25 mg par kilogramme de poids du corps, 50 pour cent des Rats guérissent de leur parasitose. De plus, la dose léthale pour 50 pour cent des animaux étudiés est de 36,3 mg par kg de poids du corps ce qui correspond à un indice thérapeutique élevé : 29.

Lorsque ces mêmes expériences sont effectuées avec l'émétine, les doses curatives pour 50 pour cent des animaux étant de 7,8 mg / kg et les doses 50 léthales de 27,5 mg par kg, l'indice thérapeutique émétinien a donc été de 4,8.

Ainsi, chez le Rat infesté par l'amibiase, la 2-déhydro-émétine s'est montrée six fois plus active que l'émétine, tout en conservant vis-à-vis d'elle une toxicité égale. Ainsi, on pouvait prévoir que des résultats thérapeutiques identiques à ceux de l'émétine pourraient être atteints avec la nouvelle émétine utilisée à des doses six fois moindres.

La toxicité de la déhydro-émétine a été étudiée chez la Souris. Les diverses voies

d'introduction ont été utilisées dans ces études : voie sous-cutanée, voie intra-veineuse, voie buccale. Dans tous ces modes d'introduction toujours la 2-déhydro-émétine s'est montrée deux fois moins toxique que l'émétine.

Chez le Rat, l'étude de la toxicité subaiguë a comporté l'administration intra-péritonéale de la nouvelle émétine, à la dose de 0,5 mg par kg et par jour, pendant quatre semaines, et de l'émétine classique à la même posologie : dans le cas de l'émétine, on a constaté un retard de la croissance des animaux, ce qui n'avait pas lieu avec l'isomère.

La dose intra-péritonéale a alors été élevée à 1 mg par kg et par jour : avec les deux formes d'émétine, un retard de croissance a été noté dans les deux groupes, avec anémie discrète, neutropénie légère et lymphocytose relative.

D'autres recherches enfin ont concerné la toxicité chronique : deux groupes de Rats ont reçu, par voie buccale, la 2-déhydro-émétine et l'émétine, à des doses journalières de 3 à 4 mg par kg de poids du corps, et cela pendant douze semaines. Les dix animaux qui avaient reçu l'émétine ont tous succombé à la fin de la deuxième semaine. Sur les dix animaux ayant reçu la nouvelle émétine, neuf ont survécu, sans qu'on ait observé aucune anomalie toxique au niveau du sang, des reins, des poumons, de la thyroïde, des testicules, des nerfs périphériques. Pourtant, une légère tuméfaction a été observée au niveau du foie et du myocarde, et on a noté un discret retard de développement des animaux. Les essais pharmacologiques de la 2-déhydro-émétine ont été dirigés vers les différents appareils et organes :

- appareil circulatoire : chez le Chat anesthésié, la tension artérielle s'élève à la suite de l'injection intra-veineuse de 0,1 mg à 1 mg par kg de poids du corps de la déhydro-émétine. La dose intra-veineuse de 5 mg entraîne une chute tensionnelle modérée persistant pendant six minutes, et suivie d'une hypertension secondaire pendant huit minutes. La dose intra-veineuse de 10 mg fait tomber la tension artérielle de façon profonde et prolongée, ce qui est suivi d'une élévation secondaire modérée. Tous ces effets tensionnels se retrouvent, en plus intense, avec l'émétine ;

Le pouls subit une diminution de fréquence de 12 pour cent pendant 10-15 minutes, lorsque la dose injectée est de 10 mg par kg.

- appareil respiratoire : le volume respiratoire augmente de 20 pour cent à la suite de l'administration de 5 mg par kg, et de 80 pour cent après la dose de 10 mg par kg. Cette action disparait en 2-3 minutes, pour être suivie d'une diminution réactionnelle d'une durée de 8 minutes.

Dans les mêmes conditions et aux mêmes doses, l'émétine exerce, elle, une action de dépression de la respiration.

- intestin isolé de Lapin : la déhydroémétine exerce, aux concentrations de 2.10^{-5} et de 2.10^{-4} une action antagoniste sur le spasme provoqué par l'acétylcholine à la concentration de 2.10^{-4}. La déhydro-émétine, aux mêmes concentrations, stimule l'utérus de Lapin, neutralise l'action de l'adrénaline.

- tracé électro-cardiographique : l'action de la 2-déhydro-émétine est moins intense que celle de l'émétine. L'absorption de la dose de 1,5 mg par kg de chlorhydrate d'émétine provoque un affaissement modéré de l'onde T, un affaissement de l'espace PQ.

Pour que ces altérations de l'Electro-Cardiogramme apparaissent, il faut avec la déhydro-émétine, employer des doses atteignant 3 mg par kg.

- action émétisante : elle est beaucoup plus faible avec la déhydro-émétine qu'avec le chlorhydrate d'émétine.

- diffusion et élimination comparées, pour les deux produits : ceux-ci disparaissent à un rythme comparable du plasma sanguin chez le Lapin, c'est-à-dire d'abord très rapidement, et ensuite très lentement ; pourtant l'élimination à partir de l'animal entier et rapportée au poids est deux fois plus rapide pour la déhydro-émétine que pour l'émétine.

Les concentrations diminuent pour la déhydro-émétine après environ douze jours, et pour l'émétine naturelle, seulement au bout de trente jours . Pour les deux émétines, l'enrichissement du foie est élevé. Il reste que l'élimination de la déhydro-émétine est beaucoup plus rapide que celle de l'émétine, ce qui rend compte fort vraisemblablement de la meilleure tolérance du nouveau produit.

Ainsi, les essais pharmacologiques concordent pour établir que la déhydro-émétine est plus active que l'émétine classique, tout en étant sensiblement moins toxique.

Les éléments étaient donc réunis pour faire passer le produit de l'expérimentation à la clinique. Ce qui fut entrepris en France en particulier, à partir de 1960.

Ce sont donc maintenant les applications cliniques de la dihydro-émétine dans le traitement de la colite amibienne que nous allons envisager dans la seconde partie de notre travail.

-:-

DEUXIEME PARTIE

-:-

APPLICATIONS CLINIQUES

-:-

La nouvelle émétine atoxique est présentée en ampoules de 0,02 cg de produit actif. Elle s'injecte comme l'émétine, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intramusculaire profonde, aux doses, chez l'adulte, de 80 à 120 mg par jour pendant dix jours et davantage.

On peut dire en gros que la posologie de la 2-hydro-émétine est celle de l'émétine classique. Toutefois, selon les auteurs, selon le mode d'administration, selon l'indication, des variantes sont possibles.

Deux grandes séries d'essais cliniques sont à notre disposition pour apprécier les résultats thérapeutiques obtenus avec la nouvelle émétine :

- celle effectuée par le groupe de F. BLANC et collaborateurs ;

- celle réalisée par M. ARMENGAUD et BEZES, de Dakar.

Le groupe de F. BLANC et collaborateurs a

effectué ses premiers essais cliniques au cours de l'année 1960, tant en France qu'au Sénégal . Dans des essais de thérapeutique clinique préliminaire, 20 amibiases hépatiques avaient été traitées avec des doses allant de 60 à 80 mg de di-hydro-émétine, pendant dix jours. Les effets thérapeutiques ont été à peu près du même ordre que ceux obtenus avec l'émétine. La posologie totale a été celle de l'émétine, soit 0,01 g par kg de poids du corps. Cette dose a été pratiquement toujours satisfaisante. Dans les amibiases hépatiques graves, BLANC a dépassé largement ces doses, approchant, voire même dépassant les deux grammes. Les doses quotidiennes ont varié de 0,02 à 0,08 g et même davantage, en injections intra-musculaires. Les résultats de BLANC ont été les suivants :

neuf amibiases hépatiques cliniquement primitives, avec colite infra-clinique, étaient au stade pré-suppuratif, avec nécrose en îlots disséminés : elles ont guéri cliniquement et biologiquement sans séquelles ;

cinq amibiases hépatiques cliniquement secondaires, avec atteinte colique manifeste, étaient au stade pré-suppuratif, avec phénomènes dysentériques, gravissimes ; elles ont guéri cliniquement et biologiquement, sans séquelles ;

une amibiase hépatique cliniquement primitive, sans atteinte colique apparente, était au stade d'abcès collecté ; elle n'en a pas moins pu être stérilisée, puis guérie par simple ponction évacuatrice ;

trois amibiases hépatiques cliniquement secondaires, avec colite amibienne apparente, étaient au stade d'abcès collecté ; elles aussi ont été stérilisées, puis opérées avec succès ;

trois amibiases hépatiques enfin, chez des Sénégalais adultes, avec double perforation colique et hépatique, et deux enfants porteurs d'abcès pmultiples, sont morts entre le premier et le troisième jour du traitement.

Mais arrivons à l'indication essentielle qui nous intéresse ici particulièrement, l'amibiase colique. BLANC distingue chez ses malades amibiens, les formes bénignes, les formes graves, les états coliques dyschésiques, avec ou sans phénomènes de répercussivités à distance. Il a obtenu les résultats suivants : 40 amibiases coliques bénignes, diarrhéiques, ou dysentériques, ont guéri sans séquelles avec la nouvelle émétine. De plus, dans la mesure où les malades ont été soumis à une observation post-guérison (ici de brève durée, puisqu'ils n'ont été suivis que de un à trois mois), aucun cas de rechute n'a été enregistré. Viennent ensuite deux cas d'amibiase colique bénigne, qui malgré un traitement correct ont moins bien guéri que le groupe précédent, et peuvent être considérés comme des échecs.

- 33 ambiases coliques dysentériques, graves, ont complètement guéri par la déhydroémétine

employée seule, ou en association avec les antibiotiques dans un traitement d'assaut mixte.

- 28 malades ont présenté des états coliques dyschésiques, ou des phénomènes de répercussivité à distance, amibiens authentiques dans leur passé, et dont il était impossible d'affirmer qu'il s'agissait d'états coliques séquellaires ou d'amibiase d'évolution torpide ; ils ont été traités par la déhydroémétine.

On compte :

- 19 guérisons complètes,
- 9 échecs relatifs, mais très sensiblement améliorés.

Enfin, 10 observations d'amibiases coliques n'ont pu être utilisées dans l'appréciation du médicament, du fait de l'indocilité des malades qui ont interrompu leur traitement.

Les effets de la déhydro-émétine sur les divers éléments anatomo-cliniques de l'amibiase colique ont été dans l'ensemble superposables d'un cas à l'autre, chaque fois, évidemment que le succès thérapeutique a été atteint. Il s'agissait, dans les amibiases coliques traitées par F. BLANC par la déhydro-émétine, d'états inflammatoires du côlon décelables par la rectoscopie ; ces lésions classiques de la maladie, ont été corrigées après deux semaines environ de traitement.

En ce qui concerne la présence des amibes dans les selles, les parasites ont disparu en trois jours de traitement. La présence des kystes, par contre, a persisté, ce qui

n'est pas pour surprendre étant donné précisément le mode d'action de la déhydro-émetine, ce que nous avons vu plus haut.

Le fait commun à tous ces traitements, réussit ou inopérants, a été l'excellente tolérance du produit. Aucun phénomène d'intoxication n'a été relevé, sauf dans trois cas pourtant, où une diarrhée d'ailleurs transitoire est apparue en fin de traitement dans un cas ; une tachycardie dans un second cas, un état nauséeux éphémère dans le troisième cas.

Mais surtout, on n'a assisté à aucun trouble fonctionnel, qu'il s'agisse de la fonction cardiaque, de l'appareil respiratoire, du système nerveux, du foie, du sang. Aucune de ces fonctions essentielles n'a été perturbée, pas plus que les constantes biologiques, cholestérolémie, azotémie, glycémie, qui se sont montrées invariables.

Dans un tiers des cas, F. BLANC a enregistré un électro-cardiogramme au début puis à la fin du traitement. L'espace PQ, l'espace QT, n'ont pas été notablement modifiés. Pourtant des altérations, très transitoires, sont apparues au niveau de l'onde T et prédominant sur la région précardiaque. On peut mesurer la parfaite tolérance du système cardiovasculaire à la nouvelle émétine par le fait qu'un malade de BLANC avait fait récemment un infarctus du myocarde. Il n'en a pas moins reçu avec une parfaite tolérance la dose de 0,40 g de déhydroémétine.

Chez un tiers des malades traités enfin, on a enregistré un électro-encéphalogramme: ils ont tous présenté un tracé normal

BLANC signale un inconvénient : la douleur localisée au point d'injection, lorsque l'administration se fait par voie intra-musculaire, et si les doses totales atteignent ou dépassent 0,60 gramme. On notera que l'injection sous-cutanée, à laquelle vont les préférences de F. BLANC, ne donne lieu à aucune douleur locale.

La conclusion de cette série est que : la déhydro-émétine apparaît comme dotée d'une grande valeur thérapeutique anti-amibienne. C'est un amoebicide diffusible, donc comparable au chlorhydrate d'émétine classique, les effets pharmacodynamiques sont sensiblement les mêmes pour les deux préparations; mais la déhydro-émétine est dénuée de toute toxicité et son élimination est rapide, ce qui permet d'étendre la posologie, de prolonger la durée de la cure, ce qui est exclu avec l'émétine. BLANC écrit que :
" la déhydro-émétine est le seul médicament qui lui ait permis de remplacer l'émétine, et avec bénéfice... L'introduction de la déhydroémétine en thérapeutique anti-amibienne représenterait un incontestable progrès". Le produit à une posologie comparable à celle de l'émétine, soit 1 cg par kg de poids du corps, et par voie intra-musuculaire, a permis la guérison de 134 malades présentant pratiquement toutes les formes cliniques de l'amibiase colique et de l'amibiase hépatique. Aucun signe toxique, aucune manifestation de perturbations physiologiques, n'ont été observés. Il s'agit donc d'un amoebicide diffusible, spécifique de l'amibe histolytique.

ROSENSTIEL, de Châtel-Guyon, a utilisé le produit dans le traitement de plusieurs

dysenteries amibiennes aiguës et d'une hépatite amibienne. Les doses ont été de 20 cg par jour pendant vingt jours, avec un succès thérapeutique complet, et absence de toute manifestation d'intolérance. D'où cette appréciation de ROSENSTIEL : il nous semble que ce nouveau médicament doive trouver une place prépondérante dans tous les traitement où l'émétine était jusqu'ici irremplaçable: la dysenterie amibienne aiguë et ses formes hypertoxiques, ainsi que dans les localisations extra-digestives de la parasitose: dans les atteintes amibiennes graves; la déhydro-émétine peut transformer le pronostic.

C'est pourquoi les observations cliniques de ARMENGAUD et BEZES, sont d'un particulier intérêt, puisqu'elles concernent des formes apparemment malignes d'amibiase colique chez cinq malades: chaque fois le traitement médical a permis de juguler la poussée aiguë, et de diminuer la fréquence des formes malignes de l'amibiase colique, si le médicament est utilisé à temps. Les cinq cas de ARMENGAUD concernaient en effet des formes ulcéro-nécrotiques malignes de l'amibiase colique, qui habituellement évoluent d'une seule tenue jusqu'à la mort. Au contraire cette fois, sur 5 cas traités, on a enregistré 4 succès.

Les cinq malades de ARMENGAUD présentaient une affection similaire à l'amibiase colique maligne telle qu'elle a été définie par PAYET: malades graves, ataxo-adynamiques, présentant des douleurs abdominales intenses, accompagnées d'une émission continue de déjections sanieuses, fétides, contenant de très nombreuses amibes hématophages;

cette émission passait par un anus béant. Les malades étaient des adultes jeunes, trois femmes sur cinq, avec une notion de facteur gravido-puerpéral favorisant. Trois malades présentaient une forme pseudo-chirurgicale de l'amibiase colique, et furent de ce fait hospitalisés en chirurgie, d'urgence. Pendant toute la phase aiguë de l'évolution de la maladie, ils restèrent en chirurgie, car il était nécessaire de conserver une aspiration duodénale continue, et d'exercer une surveillance dans le but de déceler une éventuelle perforation colique.

On sait que ce type d'amibiase colique gravissime évolue généralement vers la mort, sans remission. Malgré les traitements mis en oeuvre, les malades décèdent, quelle que soit la médication, et aussi quelles qu'aient été les tentatives chirurgicales entreprises. La vérification nécropsique a permis chez ces premiers malades observés de constater que les lésions coliques provoquées par ce type d'amibiase sont "effroyables". Pour les cinq derniers cas qui ont pu bénéficier de la 2-déhydro-émétine quatre fois la guérison a été obtenue, ce qui représente une proportion de succès d'autant plus élevée que la mortalité habituelle et attendue est de 100 pour cent. Un malade a succombé, avec une évolution d'une seule tenue. Dans les quatre autres cas, on ne parlera pas certes de guérison complète et définitive, mais de la guérison de la poussée aiguë traitée par la nouvelle émétine.

Toujours est-il que grâce à l'adjonction, au traitement, de la 2-déhydro-émétine, sur ces cinq cas de formes suraiguës d'amibiase, quatre fois la guérison a été obtenue

dans une catégorie de parasitose considérée comme obligatoirement mortelle. PAYET écrivait à propos des amibiases coliques malignes que le traitement médical n'y assure que de rares survies. Ces formes malignes ne semblent même pas relever de la chirurgie.

Pourtant, l'un des quatre malades guéris de la poussée aiguë devait décéder un mois plus tard, accidentellement, par perforation colique consécutive à une dilatation de rétrécissement rectal cicatriciel. La vérification nécropsique devait confirmer la gravité des lésions locales dans cette variété d'amibiase colique maligne.

Les bons résultats obtenus par ARMENGAUD dans ces cas de haute gravité, si la 2-déhydro-émétine a eu un effet décisif en sauvant les malades d'une évolution qui, sans elle, est régulièrement fatale, ne l'ont cependant été que par une association multiple et complexe de mesures thérapeutiques.

En effet, les malades ont été placés sous surveillance chirurgicale, afin de pouvoir réaliser une aspiration duodénale continue, compensée par une réhydratation et par une alimentation parentérales appropriées.

Sur le plan de l'antibiothérapie, on a pratiqué des perfusions de terramycine, afin de combattre l'infection secondaire existante ou menaçante;
on a fait également du sérum antigangréneux et du sérum anti-dysentérique, car on pouvait dans ces cas Africains redouter la survenue d'un syndrome mixte, associant à l'amibiase colique maligne une entérite

nécrosante à Clostridia perfringens, une dysenterie bacillaire à Shigella Shiga.

Le traitement par la 2-déhydro-émétine retiendra évidemment notre attention. Il a été assuré par des injections. La forme d'amibiase colique en cause imposait évidemment un traitement anti-amibien énergique. Dans ces formes malignes en effet, les amibes pullulent de façon extrêmement dense dans la paroi colique, et il faut de toute nécessité faire intervenir un amoebicide puissant, qui est généralement l'émétine. Mais la toxicité du chlorhydrate d'émétine fait que les limites de la posologie sont rapidement atteintes.

C'est pourquoi la 2-déhydro-émétine a trouvé ici une indication de choix. En effet, les propriétés thérapeutiques de cet isomère sont celles de l'émétine, nous l'avons vu mais sa toxicité est pratiquement nulle, en tous cas bien inférieure à celle de l'émétine. Dans les formes malignes de l'amibiase colique, l'effet thérapeutique ne peut être obtenu que par des doses massives d'anti-amibien; et précisément ces doses ne sauraient être administrées sous la forme d'émétine. La nouvelle émétine, 2-déhydro-émétine, a pu exercer son action amoebicide puissante à des doses massives, sans être freinée par des accidents d'intolérance.

Une malade de ARMENGAUD & BEZES, pesant 32 kg, a reçu la dose massive de 72 centigrammes de 2-déhydro-émétine en trois jours, sans présenter la moindre réaction toxique.

Une seconde malade, qui pesait alors 30 kg a reçu de son côté 96 centigrammes de

2-déhydro-émétine en quatre jours. Un troisième malade, qui pesait 50 kg, a reçu 120 cg de 2-déhydro-émétine en l'espace de sept jours, sans présenter le moindre signe d'intolérance.

On sait qu'avec l'émétine ordinaire, de telles doses ne sont pas concevables; avec l'isomère nouveau, des résultats thérapeutiques vraiment inespérés ont été obtenus. Localement, la lumière colique et la paroi intestinale ont été véritablement déparasitées en trois jours dans deux cas, en quatre jours dans un autre cas. A partir de ce moment, troisième ou quatrième jours du traitement, l'examen des selles en série a toujours été négatif pour la recherche de l'amibe. On peut donc admettre que la 2-déhydro-émétine représente un progrès thérapeutique immense dans le traitement des formes graves de l'amibiase colique.

Avant que l'on ne dispose de cette nouvelle émétine, on pensait avec logique que la seule thérapeutique efficace était une colectomie totale d'emblée (PAYET). Il faut d'ailleurs admettre qu'une telle attitude chirurgicale continue, malgré la nouvelle émétine, à garder ses indications, en particulier lorsque se produit, au niveau des ulcérations coliques, des accidents de perforation.

Pourtant, malgré la gravité de ces formes malignes, la guérison de la poussée aiguë a pu être atteinte trois fois sur quatre, soit 75 pour cent des cas. Non seulement l'émétine aurait été inopérante, parce qu'administrée obligatoirement à des doses insuffisantes, du fait de la cachexie des

malades, de leur fragilité aux agressions toxiques du médicament, mais on peut également admettre que l'intervention chirurgicale à type d'exérèse du côlon, n'aurait pas été supportée par ces malades affaiblis. La nouvelle émétine atoxique gagne donc sur tous les tableaux, médicaux et chirurgicaux.

Pourtant, une question se pose : l'avenir de ces malades sauvés de l'évolution mortelle d'une poussée aiguë par la nouvelle émétine. Anatomiquement, localement, on peut penser que "les effroyables délabrements" subis par la muqueuse colique n'ont pu totalement se réparer. C'est ce que reconnaît ARMENGAUD pour qui la guérison médicale de l'épisode aigu ne semble pas, au moins dans certains cas, permettre au côlon de retrouver par la suite un état anatomique et un état fonctionnel voisins de la normale.

Les séquelles sont de règle, et si elles n'avaient pas encore pu être inventoriées du fait de l'habituelle évolution mortelle de ces formes, n'en paraissaient pas moins d'emblée probables. Chez une de ses malades, ARMENGAUD a pu examiner le côlon six mois après le rétablissement de la poussée aiguë. Les amibes continuaient à être absentes en totalité dans les selles. Mais le côlon était dépouillé de toute muqueuse normale. Le côlon, par ailleurs, était porteur de deux rétrécissements, dont l'un d'eux était de localisation rectale, de nature très serrée, ce qui donnait lieu à des manifestations sub-occlusives. Ces lésions séquelles, résiduelles, provoquent une véritable perte de la fonction colique. Sans doute représentent-elles des indications pour l'exérèse chirurgicale de

l'étage colique affecté. On ne saurait comparer la gravité d'une colectomie pratiquée d'urgence, chez un Amibien en pleine poussée aiguë et maligne, vraisemblablement mortelle, le malade étant cachectique, affaibli dans ses défenses organiques, et la même intervention pratiquée posément, à froid, en dehors de la poussée, quelques mois après les accidents aigus. Les conditions de cette colectomie raisonnée et pratiquée posément sont entièrement différentes, et il n'y a aucune raison pour que l'intervention ne soit pas parfaitement supportée.

On est donc arrivé à une transformation complète du pronostic de l'amibiase colique selon ses formes anatomocliniques. Avant l'introduction de la 2-déhydroémétine dans le traitement anti-amibien, le traitement médical comptait à son actif des succès de guérison dans les formes dites frontières.

Par contre, jusqu'à l'emploi de la nouvelle émétine, les formes malignes évoluaient, trait caractéristique, d'une seule tenue jusqu'à la mort, et le traitement médical était sur elles totalement inopérant, alors que le traitement chirurgical n'était même pas entrepris, car on savait qu'il ne serait pas supporté par des malades affaiblis et cachectiques. C'est donc un élément pronostique absolument nouveau que la 2-déhydro-émétine a fait pénétrer dans le domaine du traitement médical - et même chirurgical - de l'amibiase colique.

Une fois de plus, une découverte de la chimie et donc de la thérapeutique, a permis de créer, d'isoler, une forme évolutive nouvelle d'une maladie connue.

Dans l'amibiase, en effet, on connaissait jusqu'ici :

- les formes curables par l'émétine;
- les formes malignes, au dessus des ressources de la thérapeutique médicale, puisqu'on ne disposait que de l'émétine, et que celle-ci, pour être amoebicide, aurait dû être prescrite à des doses massives par rapport au poids de ces malades émaciés: l'émétine n'aurait donc pas été tolérée aux doses nécessaires, elle n'était pas efficace aux doses tolérées. A côté des formes curables et à côté des formes malignes toujours mortelles, on peut donc aujourd'hui ajouter une amibiase colique encore gravissime spontanément, livrée à elle-même, mais susceptible de répondre au traitement par la 2-déhydro-émétine, et de ce fait capable de connaitre une évolution favorable, ce qui la diffèrencie des formes régulièrement mortelles. Entre la forme maligne obligatoirement mortelle, et la forme gravissime d'évolution souvent favorable, la distinction ne peut être faite que rétrospectivement; de plus, ce n'est que depuis que l'on dispose d'une émétine de formule nouvelle, beaucoup plus efficace en même temps que beaucoup moins toxique, que l'on a pu identifier ces formes gravissimes curables. En réalité, les deux catégories appartiennent à la forme maligne, toujours mortelle. Et si certaines amibiases coliques continuent à connaître cette évolution dramatique, c'est qu'elles n'ont pas été traitées à temps, ou qu'elles n'ont reçu que des quantités inefficaces, limitées et par la toxicité de l'émétine, et par la cachexie du malade. Il faut donc dire qu'à partir des formes malignes mortelles

une distinction sera faite :

ou bien, faute d'un traitement approprié, la mort est en effet inévitable,

ou bien, grâce à un traitement complexe dans lequel figure la nouvelles émétine, des chances de survie sont appréciables.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

I - Le traitement de l'amibiase colique a connu, ces dernières décades, de nombreux et multiples enrichissements, qu'il s'agisse de préparations à effets généraux, ou de produit à action locale. L'émétine, en particulier, connue depuis longtemps, a été préparée sous des formes bien utilisables, et les succès thérapeutiques de cet amoebicide sont bien affirmés.

II - Cependant, l'émétine a dans ses indications et son utilisation, des limites rapidement atteintes, du fait des accidents toxiques et de l'accumulation du produit, lentement éliminé. La posologie de l'émétine est calculée par rapport au poids du corps du malade : aussi plus l'amibiase est grave, plus le malade est amaigri, voire cachectique, donc plus faible sera la dose tolérée, dans une indication où au contraire seule une dose massive aurait des chances d'agir.

III - Au cours de travaux consacrés à la synthèse de l'émétine, un produit a été isolé et préparé, la 2-déhydroémétine, qui précisément offre deux caractéristiques thérapeutiquement inappréciables dans le traitement anti-émétinien :

. une action amoebicide beaucoup plus intense que celle de l'émétine ;

. une toxicité beaucoup moindre.

Par conséquent, on est à même d'utiliser des doses plus fortes en chiffre absolu, relativement beaucoup plus actives, et en même temps beaucoup mieux tolérées.

IV - Les essais cliniques réalisés avec la 2-déhydroémétine, par voie intramusculaire profonde ou par voie sous-cutanée, ont pleinement confirmé les espoirs fondés sur les essais expérimentaux in vitro et in vivo. L'adjonction à un traitement complexe comportant entre autres des antibiotiques, de la nouvelle émétine atoxique, a permis de guérir des poussées d'amibiase colique maligne qui habituellement évoluent d'une seule tenue jusqu'à la mort. Dans les formes moyennes et légères, le nouveau produit a fait lui aussi dejà ses preuves, en assurant la guérison sans qu'aucun incident ou accident toxique ne vienne en compromettre l'obtention.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : LAVIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean ROCHE

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

M. ARMENGAUD - H. BEZES
La 2-déhydro-émétine dans les formes gravissimes des amibiases coliques
Presse Médicale LX X pages 991-994
25 avril 1962

M. BARASCH, J.M. OSBOND
Chemical constitution and amoebicid action.
Synthesis of an analogue emetine
Journ. Chem.Soc. pages 2157-2168
juin 1959

M. BARASCH, J.M. OSBOND, S.C. VICKERS
Chemical constitution and amoebicidal action.
Synthesis of emetine and sterioisomers of emetine
Journ.Chem.Soc. pages 3530-3543
nov 1959

F. BLANC
Une nouvelle émétine dans le traitement de l'amibiase
Société de Pathologie exotique, séance de février 1960

F. BLANC, Y. NOSNY, M. ARMENGAUD & Collab.
La 2-déhydro-émétine dans le traitement de l'amibiase
Bull.Soc.Pathol.exot. LIV pages 29-38 8 février 1961

F. BLANC, Y. NOSNY, M. ARMENGAUD, et coll.
Un amoebicide synthétique susceptible de remplacer l'émétine : la 2-déhydro-émétine
Presse Méd. LXIX pages 1548-1550
15 Juillet 1961

A. BROSSI & collab.
Chemical constitution and amoebicidal action.
Stereochemistry of emetine
Journ.Chem.Soc. pages 3630-3632
nov 1959

A. BROSSI, M. BAUMANN, CHOPARD, L.H. WURSCH
Syntheseversuche in der Emetinreihe
4 racemisches 2-dehydroemetin
Helvetica Chim.Acta XLII page 772
1959

A. BROSSI & collab.
Eine neue Totalsynthese von Emetin
Helvetica Chim.Acta XLII page 1915
1959

R. ROSENSTIEL
Une nouvelle émétine atoxique
Presse Méd. LXIX page 1527 8 juill 1961

D.E. SCHWARTZ, J. RIEDER
Comparaison de la vitesse d'élimination de la 2 - déhydro-émétine rac. (= Ro 1-9334) et de l'émétine naturelle chez l'animal
Soc.Pathol.exot. 8 fév 1961

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

pages

Introduction 19

Première Partie - Etude pharmacologique 25

Deuxième Partie - Applications cliniques 32

Conclusions 47

Notes bibliographiques 49

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercie de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire audessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-